

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



553 034

(43) 国際公開日
2004 年 10 月 28 日 (28.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/092178 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07D 491/044 //
A61K 31/553, A61P 37/08
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/005304
- (22) 国際出願日: 2004 年 4 月 14 日 (14.04.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2003-109892 2003 年 4 月 15 日 (15.04.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社富士薬品 (FUJIYAKUHIN CO., LTD.) [JP/JP]; 〒3318508 埼玉県さいたま市大宮区桜木町 4 丁目 3 8 3 番地 Saitama (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 雨田 淳一郎 (UDA, Junichiro) [JP/JP]; 〒3310047 埼玉県さいたま市西区指扇 3 9 3 6 番地 2 株式会社富士薬品第一研究所内 Saitama (JP). 佐々木 智満 (SASAKI, Tomomitsu) [JP/JP]; 〒3310047 埼玉県さいたま市西区

指扇 3 9 3 6 番地 2 株式会社富士薬品第一研究所内 Saitama (JP). 佐藤 隆弘 (SATO, Takahiro) [JP/JP]; 〒3310047 埼玉県さいたま市西区指扇 3 9 3 6 番地 2 株式会社富士薬品第一研究所内 Saitama (JP). 井上 昂 (INOUE, Tsutomu) [JP/JP]; 〒3310047 埼玉県さいたま市西区指扇 3 9 3 6 番地 2 株式会社富士薬品第一研究所内 Saitama (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 6 号共同ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: BENZOXEPINO-11-PIPERIDYLDENE COMPOUNDS AND PROCESS FOR PRODUCTION THEREOF

(54) 発明の名称: ベンゾオキセピノ-11-ペリジリデン化合物及びその製造方法

(57) Abstract: A process for the production of acid addition salts of 3-[4-(8-fluoro-5,11-dihydrobenz[b]oxepino[4,3-b]pyridin-11-ylidene)piperidino]propionic acid alkyl esters, characterized by reacting alkyl 3-[4-(8-fluoro-5,11-dihydrobenz[b]oxepino[4,3-b]pyridin-11-ylidene)piperidino]propionate with an acid; and a process for the production of 3-[4-(8-fluoro-5,11-dihydrobenz[b]oxepino[4,3-b]pyridin-11-ylidene)piperidino]-propionic acid by using the above acid addition salt as the intermediate.

(57) 要約:

本発明は、3-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ペペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルと酸とを反応させることを特徴とする3-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ペペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルの酸付加塩の製造方法、及びこれを中間体とする3-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ペペリジノ] プロピオン酸の製造方法に関する。

WO 2004/092178 A1



(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

ベンゾオキセピノ-11-ピペリジリデン化合物及びその製造方法

技術分野

本発明は、両性基型の抗アレルギー剤として有用な3-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸の新規合成中間体である3-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルの酸付加塩、その製造方法及びその利用に関する。

背景技術

3-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸は、両性基型の抗アレルギー剤として有用であることが知られている（例えば、特開平6-192263号公報、及びJournal of Medicinal Chemistry Vol. 38 No. 3 p496～507を参照）。そしてこの化合物の改良製造方法として、8-フルオロ-11-オキソ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジンと3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-プロピオン酸エチルエステルを低原子価チタンの存在下に反応させて、3-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸エチルエステルとし、次いでこれを加水分解することによって製造工程を大幅に削減し、反応収率及び全行程の収量が大きく改善され、製造効率が格段に向上したことが知られている（特開2000-338574号公報参照）。

改良法である特開2000-338574号公報の製造方法は、8-フルオロ-11-オキソ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジンと3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-プロピオン酸エチルエステルを反応させ3-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジ

ヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸エチルエステルを生成させ、これに水及び塩基を加え、有機溶媒により生成物を抽出し、次いで加水分解することにより目的化合物を得ている。しかしながら、この方法では、抽出時に泥状の不溶物が形成し、ろ過して取り除くのが難しく、特に工業的なスケールではろ過分離が非常に困難であることが判明した。さらに、使用する金属類及び主に製造時に副生する有機不純物を除去するカラム精製工程が必要であって、工業的に不利であることが判明した。

これらの理由により、医薬として使用し得る純度を有する3- [4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸又はその酸付加塩の工業的なスケールでの効率的な製造方法の開発が望まれている。

発明の開示

本発明の目的は、製造工程において生成し残存する不純物及び副生成物等を効率的に取り除き、純度の高い3- [4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸又はその酸付加塩を得るための方法、その製造中間体及び当該中間体の製造方法を提供することにある。

本発明者等は、3- [4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸又はその酸付加塩の製造工程の時間的及び化合物的な損失を最小限にし、製造効率を改善するために製造中間体に着目し製造方法、特に反応後の精製工程に関して鋭意検討をおこなったところ、新規な3- [4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルの酸付加塩を経由する方法が、合成反応段階で使用する金属類及び主に製造に伴って副生成する有機化合物を、反応液から分離するのに優れた方法であることを見出し、

本発明を完成した。

本発明は、3- [4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルの酸付加塩を提供するものである。

本発明は、3- [4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルと酸とを反応させることを特徴とする3- [4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルの酸付加塩の製造方法を提供するものである。

さらに、本発明は、3- [4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルの酸付加塩を加水分解することを特徴とする3- [4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸又はその酸付加塩の製造方法を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

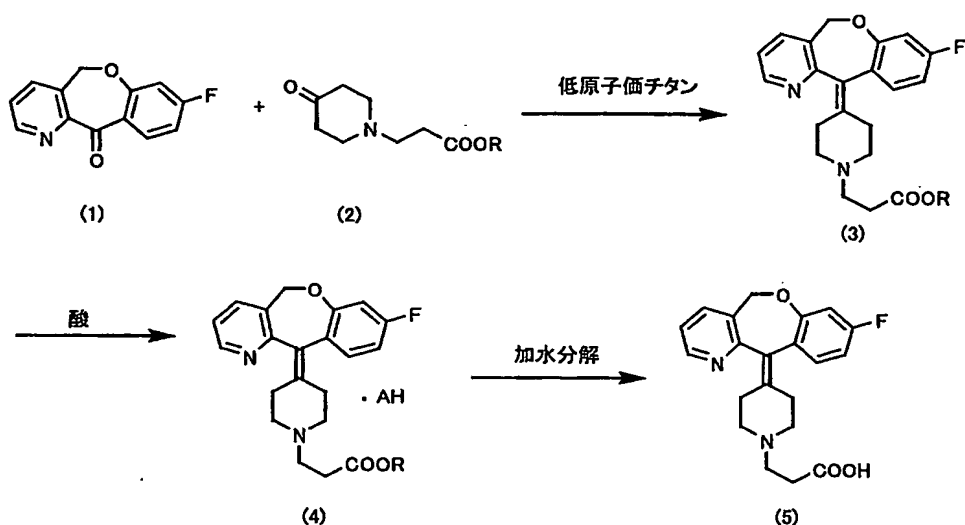
本発明の3- [4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルの酸付加塩（以下、単にベンゾオキセピノ-11-ピペリジリデン化合物ということもある）のエステル残基であるアルキル基としては、炭素数1～5の直鎖又は分岐鎖のアルキル基、特にエチル基が好ましい。

3- [4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルの酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩等の無機酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、萆酸塩等の有機酸塩が挙げられる。

ベンゾオキセピノ-11-ピペリジリデン化合物としては、3- [4-(8-フルオロ-5,

11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸エチルエステル塩酸塩が最も好ましい。

本発明の新規な中間体であるベンゾオキセピノ-11-ピペリジリデン化合物を経由する3-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸又はその酸付加塩の製造方法を反応式で示せば次の通りである。



(式中、Rはアルキル基を示し、AHは酸を示す)

すなわち、8-フルオロ-11-オキソ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン (1) に低原子価チタンの存在下で、3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-プロピオン酸アルキルエステル (2) を反応させて、3-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステル (3) を得、これに酸を反応させて本発明のベンゾオキセピノ-11-ピペリジリデン化合物 (4) とし、次いでこれを加水分解することにより3-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸 (5) 又はその酸付加塩が製造される。

化合物（１）と化合物（２）の反応は、低原子価チタンを含む混合液中に、化合物（１）と化合物（２）の混合溶液を加えることによっておこなわれる。ここに用いられる低原子価チタンとは、原子価が３価未満のチタンを云い、３価又は４価のハロゲン化チタンに還元剤を使用して反応系中で発生させてもよい。ハロゲン化チタンとしては、四塩化チタン、三塩化チタン等の塩化チタン；臭化チタン等が挙げられ、還元剤としては、亜鉛、亜鉛・銅合金、マグネシウム、リチウム、水素化リチウムアルミニウム等が挙げられる。これらの低原子価チタンとしては、例えば、亜鉛又は亜鉛・銅合金と四塩化チタン又は三塩化チタンを反応系中で反応生成して使用するのが好ましい。化合物（１）と化合物（２）の反応は、３価又は４価のハロゲン化チタンに還元剤、例えば亜鉛、又は亜鉛・銅合金、を反応させた後の加熱混合物、好ましくは（混合物の沸点－１０℃）から混合物の沸点までの温度の混合物に、化合物（１）及び化合物（２）を添加するの、化合物（３）の収率の観点から好ましい。

化合物（３）は、合成反応液を有機塩基の存在下に空気泡による攪拌をおこなった後、該反応液から不溶物を分離して使用するのが好ましい。有機塩基としては、アミン類、含窒素複素環化合物等があげられ、アミン類としては、モノアルキル（炭素数１～６）アミン、ジアルキル（炭素数１～６）アミン及びトリアルキル（炭素数１～６）アミンが挙げられる。モノ、ジ、トリアルキルアミンとしては、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が好ましく、特にトリエチルアミンが好ましい。

空気泡による攪拌の時間は反応スケールによるが、化合物（１）１kgあたり空気流量が２５～２００L/min、特に３０～７０L/minで、０．５～５時間、特に１～１．５時間であるのが好ましい。空気泡による攪拌は反応液の粘稠化を防止し、その後の水を加えてからのろ過工程を円滑にする。

反応液からの化合物（３）の分離は、水－有機溶媒で抽出するのが好ましい。

有機溶媒としては、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチ

ル等の低級脂肪酸エステル等が挙げられる。有機溶媒としては、酢酸エチルが好ましい。

水と有機溶媒の混合比率は、水：有機溶媒が容量比で1：2～2：1が好ましく、約1：1がより好ましい。

化合物（3）と酸を反応させて本発明のベンゾオキセピノ-11-ピペリジリデン化合物を得る。

酸としては、塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸等の無機酸；メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、蔞酸等の有機酸が挙げられる。好ましい酸としては、塩化水素、臭化水素、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられる。

使用する化合物（3）と酸のモル比は、好ましくは1：1.5～1.5：1、更に好ましくは1：1.1～1.1：1の範囲である。

この反応は、加熱下、さらに加熱還流下でおこなうのが好ましい。加熱の温度は、30℃から溶媒還流温度、特に70℃～還流温度が好ましい。また、加熱又は加熱還流の時間は、反応のスケールによって左右されるが好ましくは5分～1時間、より好ましくは5～20分である。

化合物（3）と酸との混合に際しては、酸は、特に塩化水素、臭化水素は有機溶媒に溶解したものを使用するのが好ましい。有機溶媒としては、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、n-ブタノール等の低級アルコール；酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル等の低級脂肪酸エステル等が挙げられる。有機溶媒としては、エタノール、2-プロパノール、酢酸エチルが好ましい。

また、ベンゾオキセピノ-11-ピペリジリデン化合物（4）は、有機溶媒に溶解した化合物（3）と有機溶媒に溶解した酸を混合し、該混合液を加熱還流し、さらに冷却し、ろ過して製造するのが特に好ましい。

精製が不十分な場合には、再度ベンゾオキセピノ-11-ピペリジリデン化合物

(4) に有機溶媒を加えて、加熱、好ましくは加熱還流の後、冷却することで精製効率を向上させることができる。使用する有機溶媒としては、ベンゾオキセピノ-11-ピペリジリデン化合物(4)を熱時に溶解できる有機溶媒であれば使用は可能であるが、エタノール、2-プロパノール、酢酸エチルが好ましい。

ベンゾオキセピノ-11-ピペリジリデン化合物(4)は、このような簡易な操作で前の製造工程における金属類及び有機性の副生成物を容易に除くことが可能である。特開2000-338574号公報の製造工程で使用するクロマトグラフィーによる精製を必要としないで、金属類及び有機性の副生成物が簡便に、充分に取り除かれ、大量製造が可能となって工場での実用生産の製造効率が向上する。

ベンゾオキセピノ-11-ピペリジリデン化合物(4)を加水分解すれば、3-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸(以下、単にピペリジリデンプロピオン酸ということもある)(5)又はその酸付加塩が製造される。

加水分解は、酸又は塩基を用いておこなうのが好ましく、酸としては塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等を、塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等を用いることができる。

加水分解に使用する酸又は塩基の量は、ベンゾオキセピノ-11-ピペリジリデン化合物(4) 1モルに対して、好ましくは2モル以上、更に好ましくは2～4モルである。

ピペリジリデンプロピオン酸(5)の酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、クエン酸塩等が挙げられる。

実施例

化合物の精製度は、有機化合物は溶媒としてアセトニトリル、メタノール等を使用した高速液体クロマトグラフィー(HPLC・日本分光)を使用し、残留金属については、高周波プラズマ発光分析(例えば、パーキンエルマー社(米国) OPTIM

A-3300DV) によって測定した。

実施例 1

3- [4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-1
1-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸エチルエステル

アルゴン雰囲気下、亜鉛(17.8g)の無水テトラヒドロフラン (180mL) 懸濁液に
氷冷下四塩化チタン (9.65mL) を滴下し、反応液を2時間還流下撹拌した後、こ
の沸騰混合液に8-フルオロ-11-オキソ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ
[4, 3-b] ピリジン (10.0 g) と3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-プロピオン酸
エチルエステル (8.7 g) の無水テトラヒドロフラン (135mL) 溶液を還流下に、
速やかに加えた。30分間加熱還流した後、室温まで冷却し、トリエチルアミン (5
6.5mL) 及び酢酸エチル (350mL) を加え、室温で撹拌しながら、1 L/minの空気
流の泡による撹拌を60分間おこない、析出した不溶物をセライトろ過し、不溶物
を酢酸エチル (75mL) で2回洗浄した。ろ液と洗浄液の混合液を合せて減圧濃縮
後、残渣に酢酸エチル (350mL) 及び水 (350mL) を加え、室温で10分間撹拌し、
析出した不溶物を、セライトろ過し不溶物を酢酸エチル (30mL) で2回洗浄し
た。ろ液と洗浄液の混合液から有機層を分液し、水層を酢酸エチル (100mL) で
抽出し、有機層を合わせ飽和食塩水 (75mL) で洗浄した後、無水硫酸マグネシウ
ムで乾燥後減圧下溶媒を留去し、褐色粘稠状オイルを呈する目的物 8.65 g (HPL
C 85.8%) を得た。

HPLC 保持時間：5.9 分 (カラム：Crestpack C18 T-5、200mm、溶媒：アセトニ
トリル-0.1%リン酸 (5mmol/L 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム) 水溶液 (35 : 6
5)、検出：UV (258nm)、流速：1.0mL/min)

実施例 2

3- [4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-1
1-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸エチルエステル塩酸塩

実施例 1 で得られた褐色粘稠状オイル (8.65g) のエタノール (69mL) 溶液に室

温にて、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (5.1mL、定量純度換算 1 当量) を滴下した。溶液を室温にて15分攪拌した後、加熱し還流攪拌を10分間おこなった。加熱停止後、徐々に放熱して室温になるまで放置後、さらに氷冷して30分間攪拌した。生じた結晶をろ取し、冷エタノール (9mL) で洗浄の後50℃で減圧乾燥して微黄色結晶を呈する目的物 6.9g (HPLC 98.0%) を得た。

融点 : 199-200℃

HPLC 保持時間 : 5.9 分 (カラム : Crestpack C18 T-5、200mm、溶媒 : アセトニトリル-0.1%リン酸 (5mmol/L 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム) 水溶液 (35 : 65)、検出 : UV (258nm) 、流速 : 1.0mL/min)

実施例 3

3- [4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-1-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸塩酸塩

2.5mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液 (16.6mL) に実施例 2 で得られた微黄色結晶 (6.4 g : HPLC 98.0%) を加え、内温60℃にて1時間攪拌した。反応液を氷冷下、6 mol/L塩酸にてpH 5 とした後、酢酸エチル51mLを加え、再度 6 mol/L塩酸を滴下しpH3.8とし、結晶析出後溶液をpH3.3~3.5に調整して30分攪拌した後、生じた結晶をろ取しイソプロパノール10mLで洗浄した。得られた結晶を減圧下に乾燥し無色結晶を呈する目的物 5.82 g (HPLC 99.6%) を得た。

融点 : 182-184℃

HPLC 保持時間 : 6.1 分 (カラム : Crestpack C18 T-5、200mm、溶媒 : アセトニトリル-0.1%リン酸 (5mmol/L 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム) 水溶液 (30 : 70)、検出 : UV (258nm) 、流速 : 1.0mL/min)

実施例 4

3- [4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-1-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸エチルエステル塩酸塩

実施例 2 で得た微黄色結晶 (0.2 g : HPLC 98.0%) をエタノール (1.6mL) に

加え加熱還流を30分おこなった後、反応液を室温になるまで放置し、生じた結晶をろ取りエタノール(0.5mL)で洗浄し無色結晶を呈する目的物 0.18 g (HPLC 98.8%) を得た。

融点 : 199-201°C

HPLC 保持時間 : 5.9 分 (カラム : Crestpack C18 T-5、200mm、溶媒 : アセトニトリル-0.1%リン酸(5mmol/L 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム) 水溶液(35 : 65)、検出 : UV (258nm) 、流速 : 1.0mL/min)

実施例 5

3- [4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸エチルエステルp-トルエンスルホン酸塩

実施例 1 で得られた3- [4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸エチルエステル(0.90g : HPLC 89.9%)の酢酸エチル (7.2mL) 溶液に室温にて、p-トルエンスルホン酸 (397mg、定量純度換算 1 当量) を加えた。溶液を室温にて15分攪拌した後、加熱し還流攪拌を10分間おこなった。加熱停止後、徐々に室温なるまで放置し、さらに氷冷とし、3時間攪拌した。結晶をろ取り、冷酢酸エチル (0.5mL×2) で洗浄した。得られた結晶は50°Cで減圧乾燥し赤褐色結晶 を呈する目的物 1.0g (HPLC 94.1%) を得た。

融点 : 87-89°C

HPLC保持時間 : 6.2 分 (カラム : Crestpak C18 T-5 、200mm、溶媒 : アセトニトリル-0.1% リン酸(5mmol/L 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム) 水溶液(35 : 65)、検出:UV(258nm)、流速 : 1.0mL/min)

実施例 6

3- [4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸エチルエステルメタンスルホン酸塩

実施例 1 で得られた3- [4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ

[4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸エチルエステル(0.79g : HPLC 89.9%) の酢酸エチル (6mL) 溶液に室温にて、メタンスルホン酸 (176.2mg、定量純度換算 1 当量) を加えた。溶液を室温にて15分撈拌した後、加熱し還流撈拌を10分間おこなった。加熱停止後、徐々に室温になるまで放置し、さらに氷冷とし、2時間撈拌した。結晶をろ取し、冷酢酸エチル (0.5mL×2) で洗浄した。得られた結晶は50℃で減圧乾燥して褐色結晶を呈する目的物0.83g (HPLC 94.0%) を得た。

融点 : 156-166℃

HPLC保持時間 : 6.2 分 (カラム : Crestpak C18 T-5 、200mm、溶媒 : アセトニトリル-0.1% リン酸(5mmol/L 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム) 水溶液(35 : 65)、検出:UV(258nm)、流速 : 1.0mL/min)

実施例 7

3- [4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸エチルエステル臭化水素酸塩

実施例 1 で得られた 3- [4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸エチルエステル(0.81g : HPLC 89.9%) の2-プロパノール (6.5mL) 溶液に室温にて、臭化水素飽和酢酸溶液(30%) (0.5mL、定量純度換算 1 当量) を加えた。溶液を室温にて15分撈拌した後、加熱し還流撈拌を10分間おこなった。加熱停止後、徐々に室温になるまで放置し、さらに氷冷とし、1時間撈拌した。結晶をろ取し、冷 2-プロパノール (0.4mL×2) で洗浄した。得られた結晶は50℃で減圧乾燥して赤褐色結晶を呈する目的物0.60g (HPLC 97.9%) を得た。

融点 : 204-207℃

HPLC保持時間 : 6.2 分 (カラム : Crestpak C18 T-5 、200mm、溶媒 : アセトニトリル-0.1% リン酸(5mmol/L 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム) 水溶液(35 : 65)、検出:UV(258nm)、流速 : 1.0mL/min)

実施例 8

3- [4- (8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸エチルエステル

アルゴン雰囲気下、亜鉛 (8.9g) の無水テトラヒドロフラン (90mL) 懸濁液に氷冷下四塩化チタン (4.8mL) を滴下し、反応液を2時間還流下撹拌した後、この沸騰混合液に 8-フルオロ-11-オキソ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジンと (5.0g) と 3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-プロピオン酸エチル エステル (4.35g) の無水テトラヒドロフラン (68mL) 溶液を還流下に、速やかに加えた。30分間加熱還流した後、室温まで冷却し、氷水を加えて減圧濃縮してTHFを留去した。トルエン (200mL) とセライト (10g) を加えた後、 K_2CO_3 を加えアルカリ性とし、セライトろ過した。ろ液にセライト (15g) を加え、さらにろ過した。ろ液から有機層を分液し、水層をトルエン (100mL) で抽出して、有機層を合わせ、飽和食塩水 (40mL) で洗浄した後、無水 $MgSO_4$ で乾燥後減圧下溶媒を留去し、褐色粘稠状オイルを呈する目的物 4.2g (HPLC 79.3%) を得た。

HPLC 保持時間 : 5.9 min (カラム : Crestpack C18 T-5, 200mm, 溶媒 : MeCN-0.1% H_3PO_4 (5mM 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム) 水溶液 (35 : 65), 検出 : UV (258nm) , 流速 : 1.0mL/min) .

実施例 9

3- [4- (8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸エチルエステル 塩酸塩

実施例 8 で得られた褐色粘稠状オイル (1.0g) のエタノール (8mL) 溶液に室温にて、4M塩化水素-酢酸エチル溶液 (0.4mL、定量純度換算1当量) を滴下した。溶液を室温にて15分撹拌した後、加熱し還流撹拌を10分間行なった。加熱停止後、徐々に放熱して室温になるまで放置後、さらに氷冷して30分間撹拌した。生じた結晶をろ取し、冷エタノール (1mL) で洗浄の後50°Cで減圧乾燥して微黄

色結晶を呈する目的物 0.54g (HPLC 92.8%、定量純度¹⁾ 92.6%) を得た。収率：49.5%、実質的収率²⁾：72.2%

なお、1) 定量純度及び2) 実質的収率とは、以下の通りである。

1) 定量純度：純品のエチルエステル体を標品として、HPLC注入量とUV吸収のピーク面積が比例する事を確認後、検体とのピーク面積比による絶対定量を行い、定量純度とした。

(計算例：エチルエステル体の純度標準品と検体を同濃度のものを同量注入

定量純度 = (検体のピーク面積 / 標品のピーク面積) × 100

塩酸塩の定量純度；標準品と検体について同濃度のものを同量注入

定量純度 = (検体のピーク面積 × a / 標品のピーク面積) × 100

a = 塩酸塩分子量 [432.92] / 分子量 [396.45] = 1.092)

2) 実質的収率：定量純度により、本反応により得られた目的物の量を正確に反映する値である。

実質的収率 = 精製後定量純度 × 収率 / 精製前定量純度

融点：199-200°C

HPLC 保持時間：5.9 min (カラム：Crestpack C18 T-5, 200mm, 溶媒：MeCN-0.1% H₃PO₄ (5mM 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム) 水溶液 (35 : 65), 検出：UV (258nm), 流速：1.0mL/min) .

実施例 10

3- [4- (8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸エチルエステル 塩酸塩

実施例 9 で得た微黄色結晶 (0.40 g : HPLC 92.8%) をエタノール (3.2mL) に加え加熱還流を30分行った後、反応液を室温になるまで放置し、生じた結晶をろ取しエタノール (1mL) で洗浄し無色結晶を呈する目的物 0.37 g (HPLC 96.0%、定量純度¹⁾ : 100%、金属残量 : Ti ; <25ppm、Zn ; <2.5ppm) を得た。収率 : 92.5%、実質的収率²⁾ : 定量的

1)、2) : 定量純度及び実質的収率は前記の通りである。

融点 : 199-201°C

HPLC 保持時間 : 5.9 min (カラム : Crestpack C18 T-5, 200mm, 溶媒 : MeCN-0.1% H_3PO_4 (5mM 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム)水溶液 (35 : 65), 検出 : UV (258nm) , 流速 : 1.0mL/min) .

参考例 1

3- [4- (8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸エチルエステルの精製

実施例 8 で得られた褐色粘稠状オイル (1.0g, HPLC 79.3%) を NH シリカゲル (5.1g) カラムクロマトグラフィー (クロロホルム : ヘキサン = 2 : 1) にて精製し、淡褐色オイル 928mg (HPLC 80.0%、定量純度¹⁾ 61.7%、金属残量 : Ti; 180ppm、Zn; 2.6ppm) を得た。収率 : 89.9%、実質的収率²⁾ : 87.1%

1)、2) : 定量純度及び実質的収率は前記の通りである。

HPLC 保持時間 : 5.98 min (カラム : Crestpack C18 T-5, 200mm, 溶媒 : MeCN-0.1% H_3PO_4 (5mM 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム)水溶液 (35 : 65), 検出 : UV (258nm) , 流速 : 1.0mL/min) .

産業上の利用可能性

3- [4- (8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸を製造する際、3- [4- (8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルの酸付加塩を中間体とすることにより、合成反応段階で使用する金属類及び主に製造に伴って副生成する有機化合物を、反応液から簡易な操作で容易に分離でき、クロマトグラフィーによる精製工程を必要としないで副生成物が充分に取り除かれ、大量製造が可能となり製造効率が向上する。

請求の範囲

1. 3- [4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルの酸付加塩。

2. 3- [4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸エチルエステルの酸付加塩。

3. 酸付加塩が、塩酸塩、臭化水素酸塩、メタンスルホン酸塩又はp-トルエンスルホン酸塩である請求項 1 又は 2 記載の酸付加塩。

4. 3- [4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルと酸とを反応させることを特徴とする3- [4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルの酸付加塩の製造方法。

5. 反応を加熱下でおこない、次いで冷却する請求項 4 記載の酸付加塩の製造方法。

6. 加熱が加熱還流である請求項 5 記載の酸付加塩の製造方法。

7. 3- [4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルが、8-フルオロ-11-オキソ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジンと3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-プロピオン酸アルキルエステルとを低原子価チタンの存在下で反応させた反応液を、有機塩基の存在下、空気泡で攪拌した後分離したものである請求項 4～6 の何れか 1 項記載の酸付加塩の製造方法。

8. 酸が有機溶媒に溶解されたものである請求項 4～7 の何れか 1 項記載の酸付加塩の製造方法。

9. 有機溶媒が低級アルコール及び低級脂肪酸エステルの群から選ばれる 1 種又は 2 種以上である請求項 8 記載の酸付加塩の製造方法。

10. 酸が塩化水素、臭化水素、メタンスルホン酸又はp-トルエンスルホン酸である請求項4～9の何れか1項記載の酸付加塩の製造方法。

11. 3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルの酸付加塩を加水分解することを特徴とする3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸又はその酸付加塩の製造方法。

12. 3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルの酸付加塩が、請求項4～10の何れか1項記載の製造方法により得られたものである請求項11記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005304

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D491/044//A61K31/553, A61P37/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D491/044

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2002-338574 A (Kabushiki Kaisha Fuji Yakuhin), 27 November, 2002 (27.11.02), Full text (Family: none)	1-12
A	JP 6-116273 A (Hokuriku Seiyaku Co., Ltd.), 26 April, 1994 (26.04.94), Full text (Family: none)	1-12
A	JP 6-192263 A (Hokuriku Seiyaku Co., Ltd.), 12 July, 1994 (12.07.94), Full text (Family: none)	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
04 June, 2004 (04.06.04)

Date of mailing of the international search report
22 June, 2004 (22.06.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005304

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category ²	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>JP 9-124653 A (Hokuriku Seiyaku Co., Ltd.), 13 May, 1997 (13.05.97), Full text & WO 97/9330 A1 & EP 864572 A1 & US 6075035 A</p>	1-12

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D491/044 // A61K31/553, A61P37/08

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D491/044

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2002-338574 A (株式会社富士薬品) 2002. 11. 27, 全文 (ファミリーなし)	1-12
A	JP 6-116273 A (北陸製薬株式会社) 1994. 04. 26, 全文 (ファミリーなし)	1-12
A	JP 6-192263 A (北陸製薬株式会社) 1994. 07. 12, 全文 (ファミリーなし)	1-12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04. 06. 2004

国際調査報告の発送日

22. 6. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

関 政立

4C

8619

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 9-124653 A (北陸製薬株式会社) 1997. 05. 13 , 全文 & WO 97/9330 A1 & EP 864572 A1 & US 6075035 A	1-12